

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

17.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年 9月20日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-274559  
[ST. 10/C]: [JP2002-274559]

REC'D 13 NOV 2003

WIPO

PCT

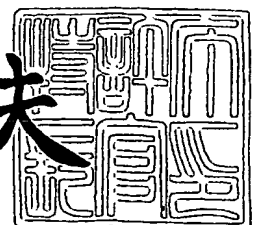
出 願 人  
Applicant(s): 住友製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月30日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P02-0645

【提出日】 平成14年 9月20日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D239/54

【発明の名称】 新規ウラシル誘導体及びその医薬用途

【請求項の数】 4

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市新曽南三丁目 1 7 番 3 5 号 株式会社 ジ  
ャパンエナジー内

【氏名】 磯部 義明

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市新曽南三丁目 1 7 番 3 5 号 株式会社 ジ  
ャパンエナジー内

【氏名】 戸辺 雅則

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市新曽南三丁目 1 7 番 3 5 号 株式会社 ジ  
ャパンエナジー内

【氏名】 井上 善文

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県戸田市新曽南三丁目 1 7 番 3 5 号 株式会社 ジ  
ャパンエナジー内

【氏名】 磯部 真一

【特許出願人】

【識別番号】 000231109

【氏名又は名称】 株式会社 ジャパンエナジー

## 【代理人】

【識別番号】 100091096

【弁理士】

【氏名又は名称】 平木 祐輔

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100118773

【弁理士】

【氏名又は名称】 藤田 節

## 【選任した代理人】

【識別番号】 100101904

【弁理士】

【氏名又は名称】 島村 直己

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 015244

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9600688

【プルーフの要否】 要

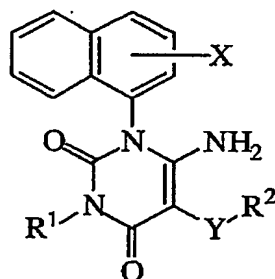
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規ウラシル誘導体及びその医薬用途

【特許請求の範囲】

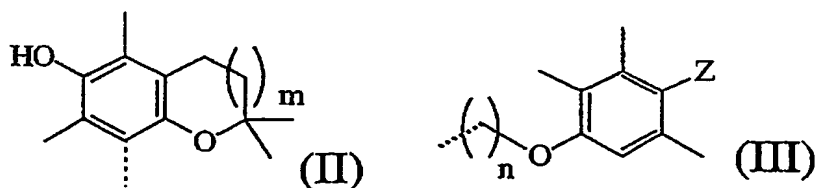
【請求項 1】 一般式 (I) :

【化 1】



(式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、テトラゾリル基、ニトロ基及びアミノ基から選ばれる基を示し、YはNHCO、NHCH<sub>2</sub>、CO、CONH及びCH<sub>2</sub>NHから選ばれる基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～4のアルキル基及び炭素数7～10のアラルキル基から選ばれる基を示し、R<sup>2</sup>は一般式(II)又は(II I) :

【化 2】



(式中、mは0又は1を示し、nは1～3の整数を示し、ZはOH又はNH<sub>2</sub>を示し、点線は結合位置を示す。)

を示す。但しR<sup>2</sup>が一般式(III)を示す場合、YはNHCO又はNHCH<sub>2</sub>を示す。)

で示されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】 一般式 (I) において、 $R^2$ が一般式(II)で示される請求項 1 記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】 一般式 (I) において、 $R^2$ が一般式(III)で示される請求項 1 記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】 請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規ウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩、及びこれらを有効成分とするアレルギー性疾患治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

アレルギー性疾患を引き起こすアレルギー反応は、主にI型からIV型に分類されており、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、慢性気管支喘息、乾癬、移植片対宿主病等はIV型の関与が大きいといわれている。また、アトピー性皮膚炎は病態の特徴のひとつとして、激しい掻痒が知られており、その治療は臨床上極めて重要である。これらの疾患に対する抗ヒスタミン剤や化学伝達物質遊離抑制剤の有効性は限られており、ステロイド剤による治療が行われている。更に、臓器移植後の拒否反応抑制や移植片対宿主病治療にはシクロスポリンやタクロリムス等の免疫抑制剤が有効であり、これらの薬剤の皮膚炎治療への適用も拡大され、タクロリムスはすでに臨床応用されている（非特許文献 1 及び 2 参照）。しかしながら、ステロイド剤は感染症、副腎萎縮、骨粗鬆症、糖尿病、小児の成長障害等の副作用が問題となっており、免疫抑制剤のシクロスポリンやタクロリムスもその免疫抑制作用に由来する副作用、例えば感染症、糖尿病等の発現が懸念される。また、抗ヒスタミン剤、化学伝達物質遊離抑制剤、ステロイド剤及び免疫抑制剤のアトピー性皮膚炎の掻痒に対する有効性は少ない。

【0003】

本出願人は、先にIV型アレルギー反応を抑制するウラシル誘導体（特許文献 1

参照)やヒドロキノン誘導体(特許文献2参照)を提案しているが、より有効なアレルギー性疾患治療薬、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患又はそれらに伴う掻痒の抑制をも可能とする治療薬の開発は今なお求められている。

【0004】

【特許文献1】

特開平8-109171号公報

【特許文献2】

特許3093170号公報

【非特許文献1】

Lancet, 339, 1120 (1992)

【非特許文献2】

J. Invest. Dermatol., 98, 851 (1992)

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

前記状況に鑑み、本発明の目的は、種々のアレルギー性疾患、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患の治療、及びそれらの疾患に伴う掻痒の抑制又は非アレルギー性の掻痒の抑制をも可能とする新規な化合物及びこれを有効成分とするアレルギー性疾患治療薬を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

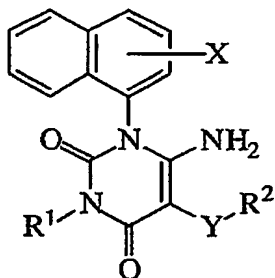
かかる背景から、本発明者らは種々のアレルギー性疾患、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患に、より有効で同時にそれらに伴う掻痒の抑制又は非アレルギー性の掻痒をも抑制しうる治療薬を開発すべく特開平8-109171号記載のウラシル誘導体をもとに、ウラシル骨格の1位に結合したアリール基及びウラシル骨格の5位に結合した置換基に関し鋭意検討した結果、前記アリール基が置換基を有してもよい1-ナフチル基かつ5位に抗酸化作用を持つヒドロキノン構造又はその類似構造が適切な結合基で結合された下記のウラシル誘導体が、IV型アレルギー反応を顕著に抑制し、かつ掻痒をも抑制しうることを見だし、本発明を完成するに至った。

## 【0007】

即ち、本発明は以下の発明を包含する。

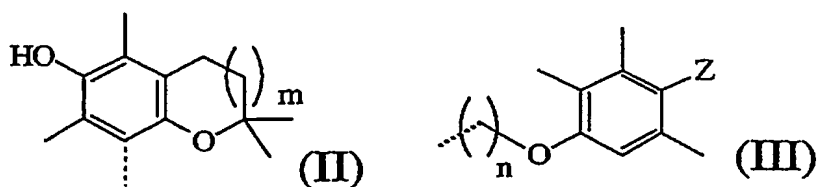
(1) 一般式 (I) :

【化3】



(式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～5のアルコシカルボニル基、カルボキシル基、テトラゾリル基、ニトロ基及びアミノ基から選ばれる基を示し、YはNHCO、NHCH<sub>2</sub>、CO、CONH及びCH<sub>2</sub>NHから選ばれる基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～4のアルキル基及び炭素数7～10のアラルキル基から選ばれる基を示し、R<sup>2</sup>は一般式(II)又は(III) :

【化4】



(式中、mは0又は1を示し、nは1～3の整数を示し、ZはOH又はNH<sub>2</sub>を示し、点線は結合位置を示す。)

を示す。但しR<sup>2</sup>が一般式(III)を示す場合、YはNHCO又はNHCH<sub>2</sub>を示す。)

で示されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

## 【0008】

(2) 一般式 (I) において、R<sup>2</sup>が一般式(II)で示される前記 (1) に記載のウ

ラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(3) 一般式 (I) において、 $R^2$ が一般式(III)で示される前記 (1) に記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩。

(4) 前記 (1) ~ (3) のいずれかに記載のウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患治療薬。

#### 【0009】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の化合物を更に詳細に説明すると、Xで示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。またXで示される炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基 (1-プロピル基)、イソプロピル基 (2-プロピル基)、ブチル基 (1-ブチル基)、sec-ブチル基 (2-ブチル基)、イソブチル基 (2-メチル-1-プロピル基)、t-ブチル基 (2-メチル-2-プロピル基) を挙げることができる。またXで示される炭素数1~4のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、1-プロポキシ基、イソプロポキシ基 (2-プロポキシ基)、1-ブトキシ基、sec-ブトキシ基 (2-ブトキシ基)、イソブトキシ基 (2-メチル-1-プロポキシ基)、t-ブトキシ基 (2-メチル-2-プロポキシ基) を挙げることができる。また炭素数Xで示される2~5のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基 (2-プロポキシカルボニル基)、1-ブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基 (2-ブトキシカルボニル基)、イソブトキシカルボニル基 (2-メチル-1-プロポキシカルボニル基)、t-ブトキシカルボニル基 (2-メチル-2-プロポキシカルボニル基) を挙げることができる。好ましいXとして水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、カルボキシ基、テトラゾリル基、アミノ基、ニトロ基を挙げることができ、中でも特に水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基が好ましい。

#### 【0010】

YはNHCO、NHCH<sub>2</sub>、CO、CONH及びCH<sub>2</sub>NHから選ばれる結合基を示す。好ましいYは



置換基X、 $R^1$ 、 $R^2$ との組み合わせによって異なるため、Yのみ取り出して好ましい結合基を指定することはできない。

# 【0011】

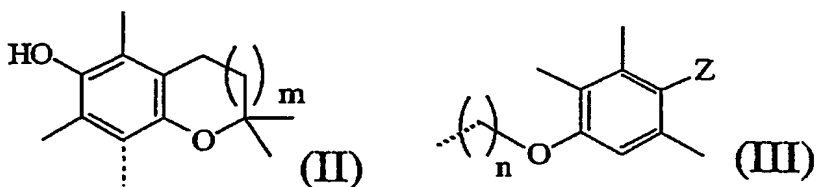
$R^1$ で示される炭素数1~4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基（1-プロピル基）、イソプロピル基（2-プロピル基）、ブチル基（1-ブチル基）、sec-ブチル基（2-ブチル基）、イソブチル基（2-メチル-1-プロピル基）、t-ブチル基（2-メチル-2-プロピル基）を挙げることができる。また $R^1$ で示される炭素数7~10のアラルキル基としては、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基（2-フェニル-1-プロピル基）、 $\alpha$ 、 $\alpha$ -ジメチルベンジル基（2-フェニル-2-プロピル基）、3-フェニルプロピル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基などを挙げることができる。好ましい $R^1$ として水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基（1-プロピル基）、ブチル基（1-ブチル基）、ベンジル基、2-フェニルエチル基を挙げることができ、中でも水素原子、メチル基、エチル基が特に好ましい。

# 【0012】

$R^2$ は下記の一般式(II)又は(III)を示すが、好ましい $R^2$ は置換基X、 $R^1$ 、Yとの組み合わせによって異なるため、 $R^2$ のみ取り出して好ましい一般式を指定することはできない。

# 【0013】

## 【化5】



# 【0014】

本発明の好ましいウラシル誘導体を具体的に表1に示す。

【表 1】

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
1	H	H	NHCO	(II)	0	-
2	H	H	NHCO	(II)	1	-
3	H	H	NHCO	(III)	1	OH
4	H	H	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
5	H	H	NHCO	(III)	2	OH
6	H	H	NHCO	(III)	2	NH <sub>2</sub>
7	H	H	NHCO	(III)	3	OH
8	H	H	NHCO	(III)	3	NH <sub>2</sub>
9	H	H	NHCH <sub>3</sub>	(II)	0	-
10	H	H	NHCH <sub>3</sub>	(II)	1	-
11	H	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	1	OH
12	H	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	1	NH <sub>2</sub>
13	H	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	2	OH
14	H	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	2	NH <sub>2</sub>
15	H	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	3	OH
16	H	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	3	NH <sub>2</sub>
17	H	H	CONH	(II)	0	-
18	H	H	CONH	(II)	1	-
19	H	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	0	-
20	H	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	1	-
21	H	H	CO	(II)	0	-
22	H	4-F	NHCO	(II)	0	-
23	H	4-F	NHCO	(III)	1	OH
24	H	4-F	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
25	H	4-Cl	NHCO	(II)	0	-
26	H	4-Cl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
27	H	4-Br	NHCO	(II)	0	-
28	H	4-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
29	H	8-Br	NHCO	(II)	0	-
30	H	8-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
31	H	2-Me	NHCO	(II)	0	-
32	H	2-Me	NHCO	(III)	1	OH
33	H	2-Me	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
34	H	2-MeO	NHCO	(II)	0	-
35	H	2-MeO	NHCO	(III)	1	OH
36	H	2-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
37	H	4-MeO	NHCO	(II)	0	-
38	H	4-MeO	NHCO	(III)	1	OH
39	H	4-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
40	H	5-MeO	NHCO	(II)	0	-
41	H	5-MeO	NHCO	(III)	1	OH
42	H	5-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
43	H	2-EtO	NHCO	(II)	0	-
44	H	2-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
45	H	4-EtO	NHCO	(II)	0	-
46	H	4-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
47	H	4-COOH	NHCO	(II)	0	-
48	H	4-COOH	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
49	H	4-COOMe	NHCO	(II)	0	-
50	H	4-COOMe	NHCO	(III)	1	OH
51	H	4-COOMe	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
52	H	4-COOEt	NHCO	(II)	0	-
53	H	4-COOEt	NHCO	(III)	1	OH
54	H	4-COOEt	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
55	H	4-tetrazolyl	NHCO	(II)	0	-
56	H	4-tetrazolyl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
57	H	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
58	H	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
59	H	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
60	H	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
61	Me	H	NHCO	(II)	0	-
62	Me	H	NHCO	(II)	1	-
63	Me	H	NHCO	(III)	1	OH
64	Me	H	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
65	Me	H	NHCO	(III)	2	OH
66	Me	H	NHCO	(III)	2	NH <sub>2</sub>
67	Me	H	NHCO	(III)	3	OH
68	Me	H	NHCO	(III)	3	NH <sub>2</sub>
69	Me	H	NHCH <sub>3</sub>	(II)	0	-
70	Me	H	NHCH <sub>3</sub>	(II)	1	-
71	Me	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	1	OH
72	Me	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	1	NH <sub>2</sub>
73	Me	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	2	OH
74	Me	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	2	NH <sub>2</sub>
75	Me	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	3	OH
76	Me	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	3	NH <sub>2</sub>
77	Me	H	CONH	(II)	0	-
78	Me	H	CONH	(II)	1	-
79	Me	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	0	-
80	Me	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	1	-
81	Me	H	CO	(II)	0	-
82	Me	4-F	NHCO	(II)	0	-
83	Me	4-F	NHCO	(III)	1	OH
84	Me	4-F	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
85	Me	4-Cl	NHCO	(II)	0	-
86	Me	4-Cl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
87	Me	4-Br	NHCO	(II)	0	-
88	Me	4-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
89	Me	8-Br	NHCO	(II)	0	-
90	Me	8-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
91	Me	2-Me	NHCO	(II)	0	-
92	Me	2-Me	NHCO	(III)	1	OH
93	Me	2-Me	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
94	Me	2-MeO	NHCO	(II)	0	-
95	Me	2-MeO	NHCO	(III)	1	OH
96	Me	2-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
97	Me	4-MeO	NHCO	(II)	0	-
98	Me	4-MeO	NHCO	(III)	1	OH
99	Me	4-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
100	Me	5-MeO	NHCO	(II)	0	-
101	Me	5-MeO	NHCO	(III)	1	OH
102	Me	5-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
103	Me	2-EtO	NHCO	(II)	0	-
104	Me	2-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
105	Me	4-EtO	NHCO	(II)	0	-
106	Me	4-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
107	Me	4-COOH	NHCO	(II)	0	-
108	Me	4-COOH	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
109	Me	4-COOMe	NHCO	(II)	0	-
110	Me	4-COOMe	NHCO	(III)	1	OH
111	Me	4-COOMe	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
112	Me	4-COOEt	NHCO	(II)	0	-
113	Me	4-COOEt	NHCO	(III)	1	OH
114	Me	4-COOEt	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
115	Me	4-tetrazolyl	NHCO	(II)	0	-
116	Me	4-tetrazolyl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
117	Me	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
118	Me	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
119	Me	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
120	Me	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
121	Et	H	NHCO	(II)	0	-
122	Et	H	NHCO	(II)	1	-
123	Et	H	NHCO	(III)	1	OH
124	Et	H	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
125	Et	H	NHCO	(III)	2	OH
126	Et	H	NHCO	(III)	2	NH <sub>2</sub>
127	Et	H	NHCO	(III)	3	OH
128	Et	H	NHCO	(III)	3	NH <sub>2</sub>
129	Et	H	NHCH <sub>3</sub>	(II)	0	-
130	Et	H	NHCH <sub>3</sub>	(II)	1	-
131	Et	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	1	OH
132	Et	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	1	NH <sub>2</sub>
133	Et	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	2	OH
134	Et	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	2	NH <sub>2</sub>
135	Et	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	3	OH
136	Et	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	3	NH <sub>2</sub>
137	Et	H	CONH	(II)	0	-
138	Et	H	CONH	(II)	1	-
139	Et	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	0	-
140	Et	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	1	-
141	Et	H	CO	(II)	0	-
142	Et	4-F	NHCO	(II)	0	-
143	Et	4-F	NHCO	(III)	1	OH
144	Et	4-F	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
145	Et	4-Cl	NHCO	(II)	0	-
146	Et	4-Cl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
147	Et	4-Br	NHCO	(II)	0	-
148	Et	4-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
149	Et	8-Br	NHCO	(II)	0	-
150	Et	8-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
151	Et	2-Me	NHCO	(II)	0	-
152	Et	2-Me	NHCO	(III)	1	OH
153	Et	2-Me	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
154	Et	2-MeO	NHCO	(II)	0	-
155	Et	2-MeO	NHCO	(III)	1	OH
156	Et	2-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
157	Et	4-MeO	NHCO	(II)	0	-
158	Et	4-MeO	NHCO	(III)	1	OH
159	Et	4-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
160	Et	5-MeO	NHCO	(II)	0	-
161	Et	5-MeO	NHCO	(III)	1	OH
162	Et	5-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
163	Et	2-EtO	NHCO	(II)	0	-
164	Et	2-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
165	Et	4-EtO	NHCO	(II)	0	-
166	Et	4-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
167	Et	4-COOH	NHCO	(II)	0	-
168	Et	4-COOH	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
169	Et	4-COOMe	NHCO	(II)	0	-
170	Et	4-COOMe	NHCO	(III)	1	OH
171	Et	4-COOMe	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
172	Et	4-COOEt	NHCO	(II)	0	-
173	Et	4-COOEt	NHCO	(III)	1	OH
174	Et	4-COOEt	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
175	Et	4-tetrazolyl	NHCO	(II)	0	-
176	Et	4-tetrazolyl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
177	Et	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
178	Et	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
179	Et	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
180	Et	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
181	Pr	H	NHCO	(II)	0	-
182	Pr	H	NHCO	(II)	1	-
183	Pr	H	NHCO	(III)	1	OH
184	Pr	H	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
185	Pr	H	NHCO	(III)	2	OH
186	Pr	H	NHCO	(III)	2	NH <sub>2</sub>
187	Pr	H	NHCO	(III)	3	OH
188	Pr	H	NHCO	(III)	3	NH <sub>2</sub>
189	Pr	H	NHCH <sub>2</sub>	(II)	0	-
190	Pr	H	NHCH <sub>2</sub>	(II)	1	-
191	Pr	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	1	OH
192	Pr	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	1	NH <sub>2</sub>
193	Pr	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	2	OH
194	Pr	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	2	NH <sub>2</sub>
195	Pr	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	3	OH
196	Pr	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	3	NH <sub>2</sub>
197	Pr	H	CONH	(II)	0	-
198	Pr	H	CONH	(II)	1	-
199	Pr	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	0	-
200	Pr	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	1	-
201	Pr	H	CO	(II)	0	-
202	Pr	4-F	NHCO	(II)	0	-
203	Pr	4-F	NHCO	(III)	1	OH
204	Pr	4-F	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
205	Pr	4-Cl	NHCO	(II)	0	-
206	Pr	4-Cl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
207	Pr	4-Br	NHCO	(II)	0	-
208	Pr	4-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
209	Pr	8-Br	NHCO	(II)	0	-
210	Pr	8-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>



化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
211	Pr	2-Me	NHCO	(II)	0	-
212	Pr	2-Me	NHCO	(III)	1	OH
213	Pr	2-Me	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
214	Pr	2-MeO	NHCO	(II)	0	-
215	Pr	2-MeO	NHCO	(III)	1	OH
216	Pr	2-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
217	Pr	4-MeO	NHCO	(II)	0	-
218	Pr	4-MeO	NHCO	(III)	1	OH
219	Pr	4-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
220	Pr	5-MeO	NHCO	(II)	0	-
221	Pr	5-MeO	NHCO	(III)	1	OH
222	Pr	5-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
223	Pr	2-EtO	NHCO	(II)	0	-
224	Pr	2-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
225	Pr	4-EtO	NHCO	(II)	0	-
226	Pr	4-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
227	Pr	4-COOH	NHCO	(II)	0	-
228	Pr	4-COOH	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
229	Pr	4-COOMe	NHCO	(II)	0	-
230	Pr	4-COOMe	NHCO	(III)	1	OH
231	Pr	4-COOMe	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
232	Pr	4-COOEt	NHCO	(II)	0	-
233	Pr	4-COOEt	NHCO	(III)	1	OH
234	Pr	4-COOEt	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
235	Pr	4-tetrazolyl	NHCO	(II)	0	-
236	Pr	4-tetrazolyl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
237	Pr	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
238	Pr	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
239	Pr	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
240	Pr	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
241	Bu	H	NHCO	(II)	0	-
242	Bu	H	NHCO	(II)	1	-
243	Bu	H	NHCO	(III)	1	OH
244	Bu	H	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
245	Bu	H	NHCO	(III)	2	OH
246	Bu	H	NHCO	(III)	2	NH <sub>2</sub>
247	Bu	H	NHCO	(III)	3	OH
248	Bu	H	NHCO	(III)	3	NH <sub>2</sub>
249	Bu	H	NHCH <sub>3</sub>	(II)	0	-
250	Bu	H	NHCH <sub>3</sub>	(II)	1	-
251	Bu	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	1	OH
252	Bu	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	1	NH <sub>2</sub>
253	Bu	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	2	OH
254	Bu	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	2	NH <sub>2</sub>
255	Bu	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	3	OH
256	Bu	H	NHCH <sub>3</sub>	(III)	3	NH <sub>2</sub>
257	Bu	H	CONH	(II)	0	-
258	Bu	H	CONH	(II)	1	-
259	Bu	H	CH <sub>3</sub> NH	(II)	0	-
260	Bu	H	CH <sub>3</sub> NH	(II)	1	-
261	Bu	H	CO	(II)	0	-
262	Bu	4-F	NHCO	(II)	0	-
263	Bu	4-F	NHCO	(III)	1	OH
264	Bu	4-F	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
265	Bu	4-Cl	NHCO	(II)	0	-
266	Bu	4-Cl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
267	Bu	4-Br	NHCO	(II)	0	-
268	Bu	4-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
269	Bu	8-Br	NHCO	(II)	0	-
270	Bu	8-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
271	Bu	2-Me	NHCO	(II)	0	-
272	Bu	2-Me	NHCO	(III)	1	OH
273	Bu	2-Me	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
274	Bu	2-MeO	NHCO	(II)	0	-
275	Bu	2-MeO	NHCO	(III)	1	OH
276	Bu	2-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
277	Bu	4-MeO	NHCO	(II)	0	-
278	Bu	4-MeO	NHCO	(III)	1	OH
279	Bu	4-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
280	Bu	5-MeO	NHCO	(II)	0	-
281	Bu	5-MeO	NHCO	(III)	1	OH
282	Bu	5-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
283	Bu	2-EtO	NHCO	(II)	0	-
284	Bu	2-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
285	Bu	4-EtO	NHCO	(II)	0	-
286	Bu	4-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
287	Bu	4-COOH	NHCO	(II)	0	-
288	Bu	4-COOH	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
289	Bu	4-COOMe	NHCO	(II)	0	-
290	Bu	4-COOMe	NHCO	(III)	1	OH
291	Bu	4-COOMe	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
292	Bu	4-COOEt	NHCO	(II)	0	-
293	Bu	4-COOEt	NHCO	(III)	1	OH
294	Bu	4-COOEt	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
295	Bu	4-tetrazolyl	NHCO	(II)	0	-
296	Bu	4-tetrazolyl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
297	Bu	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
298	Bu	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
299	Bu	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
300	Bu	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
301	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCO	(II)	0	-
302	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCO	(II)	1	-
303	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	1	OH
304	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
305	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	2	OH
306	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	2	NH <sub>2</sub>
307	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	3	OH
308	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	3	NH <sub>2</sub>
309	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(II)	0	-
310	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(II)	1	-
311	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	1	OH
312	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	1	NH <sub>2</sub>
313	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	2	OH
314	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	2	NH <sub>2</sub>
315	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	3	OH
316	PhCH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	3	NH <sub>2</sub>
317	PhCH <sub>2</sub>	H	CONH	(II)	0	-
318	PhCH <sub>2</sub>	H	CONH	(II)	1	-
319	PhCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	0	-
320	PhCH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	1	-
321	PhCH <sub>2</sub>	H	CO	(II)	0	-
322	PhCH <sub>2</sub>	4-F	NHCO	(II)	0	-
323	PhCH <sub>2</sub>	4-F	NHCO	(III)	1	OH
324	PhCH <sub>2</sub>	4-F	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
325	PhCH <sub>2</sub>	4-Cl	NHCO	(II)	0	-
326	PhCH <sub>2</sub>	4-Cl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
327	PhCH <sub>2</sub>	4-Br	NHCO	(II)	0	-
328	PhCH <sub>2</sub>	4-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
329	PhCH <sub>2</sub>	8-Br	NHCO	(II)	0	-
330	PhCH <sub>2</sub>	8-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
331	PhCH <sub>2</sub>	2-Me	NHCO	(II)	0	-
332	PhCH <sub>2</sub>	2-Me	NHCO	(III)	1	OH
333	PhCH <sub>2</sub>	2-Me	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
334	PhCH <sub>2</sub>	2-MeO	NHCO	(II)	0	-
335	PhCH <sub>2</sub>	2-MeO	NHCO	(III)	1	OH
336	PhCH <sub>2</sub>	2-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
337	PhCH <sub>2</sub>	4-MeO	NHCO	(II)	0	-
338	PhCH <sub>2</sub>	4-MeO	NHCO	(III)	1	OH
339	PhCH <sub>2</sub>	4-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
340	PhCH <sub>2</sub>	5-MeO	NHCO	(II)	0	-
341	PhCH <sub>2</sub>	5-MeO	NHCO	(III)	1	OH
342	PhCH <sub>2</sub>	5-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
343	PhCH <sub>2</sub>	2-EtO	NHCO	(II)	0	-
344	PhCH <sub>2</sub>	2-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
345	PhCH <sub>2</sub>	4-EtO	NHCO	(II)	0	-
346	PhCH <sub>2</sub>	4-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
347	PhCH <sub>2</sub>	4-COOH	NHCO	(II)	0	-
348	PhCH <sub>2</sub>	4-COOH	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
349	PhCH <sub>2</sub>	4-COOMe	NHCO	(II)	0	-
350	PhCH <sub>2</sub>	4-COOMe	NHCO	(III)	1	OH
351	PhCH <sub>2</sub>	4-COOMe	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
352	PhCH <sub>2</sub>	4-COOEt	NHCO	(II)	0	-
353	PhCH <sub>2</sub>	4-COOEt	NHCO	(III)	1	OH
354	PhCH <sub>2</sub>	4-COOEt	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
355	PhCH <sub>2</sub>	4-tetrazolyl	NHCO	(II)	0	-
356	PhCH <sub>2</sub>	4-tetrazolyl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
357	PhCH <sub>2</sub>	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
358	PhCH <sub>2</sub>	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
359	PhCH <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
360	PhCH <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
361	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCO	(II)	0	-
362	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCO	(II)	1	-
363	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	1	OH
364	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
365	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	2	OH
366	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	2	NH <sub>2</sub>
367	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	3	OH
368	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCO	(III)	3	NH <sub>2</sub>
369	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(II)	0	-
370	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(II)	1	-
371	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	1	OH
372	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	1	NH <sub>2</sub>
373	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	2	OH
374	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	2	NH <sub>2</sub>
375	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	3	OH
376	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	NHCH <sub>2</sub>	(III)	3	NH <sub>2</sub>
377	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CONH	(II)	0	-
378	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CONH	(II)	1	-
379	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	0	-
380	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>2</sub> NH	(II)	1	-
381	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	CO	(II)	0	-
382	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-F	NHCO	(II)	0	-
383	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-F	NHCO	(III)	1	OH
384	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-F	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
385	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-Cl	NHCO	(II)	0	-
386	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-Cl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
387	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-Br	NHCO	(II)	0	-
388	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
389	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	8-Br	NHCO	(II)	0	-
390	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	8-Br	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

化合物	R <sup>1</sup>	X	Y	R <sup>2</sup>	m or n	Z
391	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2-Me	NHCO	(II)	0	-
392	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2-Me	NHCO	(III)	1	OH
393	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2-Me	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
394	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2-MeO	NHCO	(II)	0	-
395	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2-MeO	NHCO	(III)	1	OH
396	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
397	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-MeO	NHCO	(II)	0	-
398	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-MeO	NHCO	(III)	1	OH
399	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
400	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	5-MeO	NHCO	(II)	0	-
401	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	5-MeO	NHCO	(III)	1	OH
402	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	5-MeO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
403	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2-EtO	NHCO	(II)	0	-
404	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
405	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-EtO	NHCO	(II)	0	-
406	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-EtO	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
407	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-COOH	NHCO	(II)	0	-
408	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-COOH	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
409	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-COOMe	NHCO	(II)	0	-
410	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-COOMe	NHCO	(III)	1	OH
411	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-COOMe	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
412	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-COOEt	NHCO	(II)	0	-
413	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-COOEt	NHCO	(III)	1	OH
414	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-COOEt	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
415	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-tetrazolyl	NHCO	(II)	0	-
416	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	4-tetrazolyl	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
417	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
418	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2-NO <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>
419	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(II)	0	-
420	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	5-NH <sub>2</sub>	NHCO	(III)	1	NH <sub>2</sub>

## 【0015】

一般式 (I) で示されるウラシル誘導体は、合成中間体である 1-（置換又は非置換）ナフチル-2，4（1H，3H）-ピリミジンジオン誘導体と対応する抗酸化ユニットを適当な反応条件下で結合させることにより合成できる。具体的には、Y=NHCO の化合物は 5，6-ジアミノ-1-（置換又は非置換）ナフチル-2，4（1H，3H）-ピリミジンジオンと対応するカルボン酸のアミド化反応により合成できる。アミド化反応には、例えばカルボン酸を酸ハライドに変換してこれを用いることができる。また、カルボン酸とカルボジイミド、リン酸ハライドなどの活性化試薬を反応させて用いてもよい。Y=NHCH<sub>2</sub> の化合物は、対応する Y=NHCO の化合物を前記の方法で合成した後、ジボランで還元することにより合成できる。また、Y=CONH の化合物ならびに Y=CO の化合物は Bernier らの方法 (Bull. Soc. Chim. Fr., 1976, 616) に準じた方法で合成できる。即ち、Y=CONH の化合物は 6

-アミノ-1-(置換又は非置換)ナフチル-2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオンとイソシアネートを直接反応させることにより合成できる。また、Y=COの化合物は6-アミノ-1-(置換又は非置換)ナフチル-2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオンと酸ハライドを直接反応させることにより合成できる。X = CH<sub>2</sub>NHの化合物は、対応するY = CONHの化合物を前記の方法で合成した後、ジボランで還元することにより合成できる。

#### 【0016】

2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオン環を有する合成中間体1-(置換又は非置換)ナフチル-5, 6-ジアミノ-2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオン及び6-アミノ-1-(置換又は非置換)ナフチル-2, 4 (1 H, 3 H)-ピリミジンジオンは、例えば特開平8-109171号公報及び特許3093170号公報に記載されているのと同様の方法により合成できる。また、R<sup>2</sup>が一般式(II)で示され、YがNHC(0)の場合の原料となるカルボン酸は、例えばLarsらの方法(Tetrahedron, 1970, 26, 879)に準じた方法(m=0)、及び特開平7-215959号公報記載の方法(m=1)で合成できる。また、R<sup>2</sup>が一般式(II)で示され、YがCONHの場合の原料となるイソシアナートは、前記の方法で得られるカルボン酸をジフェニルホスホリルアジドと反応させることにより合成できる。また、R<sup>2</sup>が一般式(III)で示され、YがNHCOの場合の原料は、市販の2, 3, 5-トリメチル-1, 4-ヒドロキノン、2, 3, 5-トリメチル-4-ヒドロキシアニリン(Journal of American Chemical Society, 1939, 61, 765)のフェノール性水酸基、アミノ基を常法により保護した後、ハロアルカン酸エステルと反応させ、加水分解することにより合成できる。

#### 【0017】

一般式(I)で示されるウラシル誘導体のうち、塩を形成しうる官能基を有している誘導体の薬学的に許容される塩としては、塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩、コハク酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。これらの塩はウラシル誘導体と酸又は塩基を混合した後、再結晶などの常法により得ることができる。

#### 【0018】

本発明のアレルギー性疾患治療薬は、錠剤、カプセル剤、散剤などの経口剤を



はじめ、注射剤、外用剤など種々の剤形で使用することができる。例えば、本発明のウラシル誘導体又は薬学的に許容される塩をワセリンなどの軟膏基剤に混和させ、軟膏剤とすることができる。また、本発明のウラシル誘導体又は薬学的に許容される塩と乳糖、澱粉などの賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、その他常用の添加剤を混合し、錠剤とすることもできる。

#### 【0019】

本発明のアレルギー性疾患治療薬の用量は、患者の性別、年齢、体重、疾患の種類、症状などに応じて適宜定めるものであるが、例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬等の皮膚疾患においては、有効成分0.01~10%含有の軟膏剤を1日1回から数回、患部に塗布することができる。また、錠剤、カプセル剤、散剤などの経口剤としては一般に、1日当たり0.01~100 mg/kgの範囲で、単回又は数回に分けて投与することもできる。

#### 【0020】

##### 【実施例】

以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

##### 参考例1: 6-アミノ-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

1-ナフチルイソシアネート(5.01 g, 29.6 mmol)のアセトニトリル溶液(100 mL)に氷冷下40%メチルアミン水溶液(3.82 mL)を加えた。室温に戻して5時間反応させた後、析出固体を桐山ロートを用いて減圧濾過し、エーテル洗浄後得られた固体を40℃で10時間減圧乾燥し、N-メチル-N'-(1-ナフチル)ウレアを5.20 g取得した(収率: 88%)。得られたウレア(5.00 g, 25.0 mmol)の酢酸エチル懸濁液(200 mL)にシアノ酢酸(6.37 g, 74.9 mmol)と無水酢酸(7.65 g, 74.9 mmol)を順次加えた後、4時間加熱還流した。室温に戻した後、反応液を減圧濃縮し、続いて残渣に水(150 mL)を加え固体を析出させた。桐山ロートを用いて減圧濾過した後、得られた固体を水(150 mL)に投入し、液性がpH10になるまで1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温で1時間強撹拌した。桐山ロートを用いて減圧濾過し、エーテル洗浄後得られた固体を40℃で15時間減圧乾燥し、標記化合物を5.00 g取得した(収率: 75%)。

## 【0021】

参考例2: 6-アミノ-3-メチル-1-(1-ナフチル)-5-ニトロソウラシル

亜硝酸ナトリウム(426 mg, 6.18 mmol)の水溶液(2 mL)に、参考例1で得られた化合物(1.00 g, 4.12 mmol)を加え、続いて氷冷下、濃塩酸(515  $\mu$ L)を加え10時間攪拌した。反応液の液性を5%炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7とした。析出固体を桐山ロートを用いて減圧濾過し、40℃で15時間減圧乾燥し標記化合物を1.03 g取得した(収率: 84%)。

## 【0022】

参考例3: 5,6-ジアミノ-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

参考例2で得られた化合物(1.03 g, 3.48 mmol)と5%パラジウム／炭素(100 mg)のメタノール懸濁液(10 mL)を水素気流下10時間攪拌した。触媒を濾別した後、溶媒を減圧留去し、残渣にジエチルエーテル(10 mL)を加え、析出固体を桐山ロートを用いて減圧濾過し、40℃で10時間減圧乾燥し標記化合物を583 mg取得した(収率: 59%)。

## 【0023】

参考例4: 6-アミノ-1-(1-ナフチル)ウラシル

40%メチルアミン水溶液に代えて28%アンモニア水を原料として用いる以外は、参考例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

## 【0024】

参考例5: 6-アミノ-1-(1-ナフチル)-5-ニトロソウラシル

参考例1で得られた化合物に代えて参考例4で得られた化合物を原料として用いる以外は、参考例2と同様の方法により標記化合物を取得した。

## 【0025】

参考例6: 5,6-ジアミノ-1-(1-ナフチル)ウラシル

参考例2で得られた化合物に代えて参考例5で得られた化合物を原料として用いる以外は、参考例3と同様の方法により標記化合物を取得した。

## 【0026】

参考例7: 2,3,6-トリメチル-4-(ピバロイルオキシ)フェノール

2,3,6-トリメチルヒドロキノン(10.0 g, 65.7 mmol)の塩化メチレン懸濁液(70

mL) にピリジン (17.0 mL, 210 mmol) を加えた後、塩化ピバロイル (8.1 mL, 65.7 mmol) の塩化メチレン溶液 (60 mL) を氷冷下ゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温に戻して 20 時間攪拌した後、酢酸 (3.76 mL) と水 (150 mL) を加えた。有機層を水、10% 食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を 10.4 g 取得した (収率：67%)。

### 【 0 0 2 7 】

#### 参考例 8：4-ベンジルオキシ-2,3,5-トリメチルフェノール

60% 水素化ナトリウム (609 mg, 15.2 mmol) を n-ヘキサンで数回洗浄した後、ジメチルホルムアミド (20 mL) に懸濁させ、参考例 7 で得られた化合物 (3.00 g, 12.7 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を氷冷下滴下した。滴下終了後 30 分間攪拌し、ベンジルブロマイド (2.82 g, 16.5 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 5% クエン酸水溶液を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水、10% 食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1-ベンジルオキシ-4-(ピバロイルオキシ)-2,3,6-トリメチルベンゼンを 2.64 g 取得した (収率：64%)。続いて、この化合物 (2.60 g, 7.96 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に水酸化カリウム (1.79 g, 31.8 mmol) のメタノール懸濁液を氷冷下加え、室温に戻して 12 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に 5% クエン酸水溶液を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10% 食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールに溶解させ、続いて水を加えて固体を析出させた。桐山ロートを用いて減圧濾過し、n-ヘキサン洗浄後得られた固体を 40℃ で 12 時間減圧乾燥し、白色固体として標記化合物を 1.68 g 取得した (収率：87%)。

### 【 0 0 2 8 】

#### 参考例 9：(4-ベンジルオキシ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ酢酸

参考例 8 で得られた化合物 (400 mg, 1.65 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (16 mL) に、氷冷下 n-ヘキサンで数回洗浄した 60% 水素化ナトリウム (73 mg, 1.82 mmol)

mol)をゆっくりと加えた。室温に戻して30分間攪拌した後、ブromo酢酸エチル(202  $\mu$ L, 1.82 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(2 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に5%クエン酸水溶液を加え、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、(4-ベンジルオキシ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ酢酸エチルを495 mg取得した(収率:91%)。続いて、このエステル(477 mg, 1.45 mmol)のエタノール溶液(20 mL)に1 N水酸化ナトリウム水溶液(5 mL)を加え、室温で8時間攪拌した。氷冷下1 N塩酸を加えpH7とした後、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、固体を析出させ、桐山ロートを用いて減圧濾過した。取得した固体をエタノール/水に室温で1時間懸濁させ、桐山ロートを用いて減圧濾過した。40°Cで15時間減圧乾燥し、標記化合物を415 mg取得した(収率:95%)。

#### 【0029】

##### 参考例10: tert-ブチル 4-ヒドロキシ-2,3,6-トリメチルフェニルカーバメート

4-アミノ-2,3,5-トリメチルフェノール(950 mg, 6.28 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(12 mL)にジ-tert-ブチル ジカーボネート(1.51 g, 6.91 mmol)を加え、2時間加熱還流した。室温に戻した後、水を加えジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を1.40 g取得した(収率:89%)。

#### 【0030】

##### 参考例11: tert-ブチル 4-(カルボキシメトキシ)-2,3,6-トリメチルフェニルカーバメート

参考例8で得られた化合物に代えて参考例10で得られた化合物を原料として用いる以外は、参考例9と同様の方法により標記化合物を取得した。

#### 【0031】

##### 参考例12: 6-アミノ-5-(6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボン酸(18

0 mg, 0.55 mmol)の酢酸エチル溶液(6 mL)にトリエチルアミン(77  $\mu$ L, 0.55 mmol)とジフェニルリン酸クロリド(148 mg, 0.55 mmol)を氷冷下に加え、1時間攪拌した。次に、参考例3で得られた化合物(142 mg, 0.50 mmol)とトリエチルアミン(77  $\mu$ L, 0.55 mmol)を順次に加え、室温で5時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を224 mg取得した(収率: 69%)。

### 【0032】

参考例13: 6-アミノ-5-(6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボキサミド)-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボン酸に代えて6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボン酸を原料として用いる以外は、参考例12と同様の方法により標記化合物を取得した。

### 【0033】

参考例14: 6-アミノ-5-(6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボキサミド)-1-(1-ナフチル)ウラシル

参考例3で得られた化合物に代えて参考例6で得られた化合物を、6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボン酸に代えて6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボン酸を各々原料として用いる以外は、参考例12と同様の方法により標記化合物を取得した。

### 【0034】

参考例15: 6-アミノ-5-[(4-ベンジルオキシ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

参考例3で得られた化合物(230 mg, 0.81 mmol)と参考例9で得られた化合物(243 mg, 0.81 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(6 mL)に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(120 mg, 0.89 mmol)とN-エチル-N'-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(171 mg, 0.89 mmol)を順次に加え、室温で10時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出し

た。有機層を5%クエン酸水溶液、水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を242 mg取得した(収率: 53%)。

### 【0035】

参考例16: 6-アミノ-5-[[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2,3,5-トリメチル]フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

参考例9で得られた化合物に代えて参考例11で得られた化合物を原料として用いる以外は、参考例15と同様の方法により標記化合物を取得した。

### 【0036】

参考例17: 6-アミノ-5-(6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)アミノカルボニル-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボン酸(1.00 g, 3.54 mmol)のトルエン溶液(20 mL)にトリエチルアミン(542  $\mu$ L, 3.89 mmol)とジフェニルリン酸アジド(1.07 g, 3.89 mmol)を氷冷下に加え、2時間攪拌した。次に、反応温度を90℃まで昇温させ、更に3時間攪拌した後、室温まで戻して原料カルボン酸に対応するイソシアネートのトルエン溶液を調製した。一方、参考例1で得られた化合物(757 mg, 2.83 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(20 mL)に、氷冷下n-ヘキサンで数回洗浄した60%水素化ナトリウム(113 mg, 2.83 mmol)をゆっくりと加えた。続いて、上述したイソシアネートのトルエン溶液を加え、室温で10時間反応させた。溶媒を減圧留去し、残渣に1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を250 mg取得した(収率: 15%)。

### 【0037】

参考例18: 6-アミノ-5-(6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)カルボニル-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル

6-ベンジルオキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボン酸(1.00 g, 3.54 mmol)の塩化メチレン溶液(15 mL)に塩化オキザリル(170  $\mu$ L, 1.95 mmol)の塩化メチレン溶液(5 mL)を加え、氷冷下2時間攪拌した。室温まで戻して

原料カルボン酸に対応する酸塩化物の塩化メチレン溶液を調製した。一方、参考例1で得られた化合物(1.14 g, 4.25 mmol)のジメチルホルムアミド溶液(15 mL)に、氷冷下n-ヘキサンで数回洗浄した60%水素化ナトリウム(170 mg, 4.25 mmol)をゆっくりと加えた。続いて、上述した酸塩化物の塩化メチレン溶液を加え、室温で10時間反応させた。溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、析出固体を減圧濾過した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を650 mg取得した(収率: 32%)。

#### 【0038】

実施例1: 6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-カルボキサミド)-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物61)

参考例12で得られた化合物(200 mg, 0.34 mmol)と5%パラジウム/炭素(20 mg)のメタノール懸濁液に濃塩酸(28  $\mu$ L)を加え、水素気流下15時間攪拌した。触媒を濾別した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を140 mg取得した(収率: 82%)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 8.18-8.10 (m, 2H), 7.75-7.55 (m, 6H), 5.91 (br s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

#### 【0039】

実施例2: 6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボキサミド)-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物62)

参考例12で得られた化合物に代えて参考例13で得られた化合物を原料として用いる以外は、実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  8.08-7.97 (m, 2H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 4H), 7.24 (s, 1H), 4.99 (br s, 2H), 3.69 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

#### 【0040】

実施例3: 6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチルクロマン-8-カルボキサミド)-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物2)

参考例12で得られた化合物に代えて参考例14で得られた化合物を原料として用いる以外は、実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.16–8.09 (m, 2H), 7.71–7.62 (m, 6H), 5.69 (br s, 2H), 2.51–2.50 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.70–1.67 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H).

【0041】

実施例4: 6-アミノ-5-[(4-ヒドロキシ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物63)

参考例12で得られた化合物に代えて参考例15で得られた化合物を原料として用いる以外は、実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.14–8.08 (m, 2H), 7.70–7.54 (m, 6H), 6.53 (s, 1H), 6.13 (br s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

【0042】

実施例5: 6-アミノ-5-[(4-アミノ-2,3,5-トリメチル)フェノキシ]アセタミド-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物64)

参考例16で得られた化合物(150 mg, 0.26 mmol)の酢酸エチル懸濁液(5 mL)に、4 N塩酸/1,4-ジオキサン(1.2 mL)と酢酸(3 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩化メチレンで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を94 mg取得した(収率: 76%)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.14–8.08 (m, 2H), 7.70–7.56 (m, 5H), 6.61 (s, 1H), 6.12 (br s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

【0043】

実施例6: 6-アミノ-5-[[[6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)メチル]アミノ]-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物69)

実施例1で得られた化合物(950 mg, 1.90 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(38



mL)に、氷冷下ボラン-メチルスルフィド錯体(900  $\mu$ L)を加え、12時間加熱還流した。反応液を氷冷下にし、1 N水酸化ナトリウム水溶液でpH8とした後、塩化メチレンで抽出した。有機層を水、10%食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を285 mg取得した(収率:31%)。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.12-8.06 (m, 2H), 7.68-7.42 (m, 7H), 5.74 (br s, 2H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

#### 【0044】

実施例7:6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)アミノカルボニル-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物77)

参考例12で得られた化合物に代えて参考例17で得られた化合物を原料として用いる以外は、実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.50 (br s, 1H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.62-7.45 (m, 7H), 6.63 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).

#### 【0045】

実施例8:6-アミノ-5-(6-ヒドロキシ-2,2,5,7-テトラメチル-3-オキサインダン-4-イル)カルボニル-3-メチル-1-(1-ナフチル)ウラシル (化合物81)

参考例12で得られた化合物に代えて参考例18で得られた化合物を原料として用いる以外は、実施例1と同様の方法により標記化合物を取得した。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.73-7.62 (m, 5H), 6.65 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 1.95 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.75 (s, 3H).

#### 【0046】

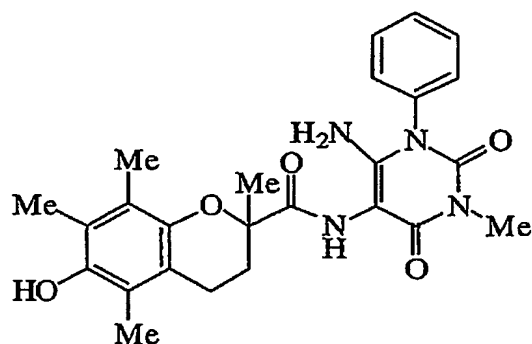
評価例1:塩化ピクリル誘発皮膚炎抑制作用

本発明のウラシル誘導体の炎症抑制作用を検証するため、典型的なIV型アレルギー性炎症のモデルである塩化ピクリル誘発皮膚炎に対する効果をAshersonらの方法 (Immunology, 15, 405 (1968)) を用いて評価した。ICR系雄性マウスの腹

部皮膚に7% (w / v) の塩化ピクリル／アセトン溶液0.1 mlを塗布し、感作を誘導した。感作7日目に1% (w / v) の塩化ピクリル／アセトン溶液0.02 mlを耳介に塗布してアレルギー反応を惹起し、直後にアセトン（対照）又は0.25% (w / v) の被験化合物／アセトン溶液0.04 mlを耳介に塗布した。惹起24時間後に耳介厚を測定し、惹起前の耳介厚との差を指標とし、被験化合物の皮膚炎抑制効果を評価した。比較例として特許3093170号公報記載の実施例1の化合物（下記構造）2.5% (w / v) ／アセトン溶液0.04 mlを耳介に塗布した際の耳介厚との比較を行った。

【0047】

【化6】



【0048】

各群における惹起前後の耳介厚の差から、下記の式で10倍量の比較化合物を投与した群における耳介の腫脹抑制に対する相対的な薬効強度を求めた。

【0049】

【数1】

$$\text{薬効強度} = \frac{\text{対照群における耳介厚の差} - \text{被験群における耳介厚の差}}{\text{対照群における耳介厚の差} - \text{比較群における耳介厚の差}}$$

【0050】

その結果、表 2 に示す通り本発明のウラシル誘導体の薬効強度はほぼ 1 であった。このことは、本発明のウラシル誘導体が比較例に示す化合物を 10 倍量塗布した場合と比較してほぼ同等の腫脹抑制効果を有することを示す。よって、本発明のウラシル誘導体は、IV 型アレルギー性炎症に対して比較例の化合物よりも優れた抗炎症効果を有することが示された。

【0051】

【表 2】

被験化合物	薬効強度
実施例 4	0.9
実施例 5	1.1

【0052】

評価例 2 : Substance P 誘発マウス痒み関連行動抑制作用

アトピー性皮膚炎患者の病変部では神経ペプチドである Substance P (SP) 含有神経線維の増加 (Tobin D et al. J Allergy Clin Immunol, 90, 613-22(1992)) 及び SP に対する反応性の増加 (Gianetti A et al. Br J Dermatol, 121, 681-8(1989)) が報告されている。一方、SP をマウス頸背部に投与すると痒み関連行動が誘発 (Kuraishi Y et al. Eur J Pharmacol, 275, 229-33(1995)) され、ある種の抗アレルギー剤で抑制されること (Inagaki N et al. Eur J Pharmacol, 400, 73-9(2000)) が報告されている。そこで、本発明のウラシル誘導体の搔痒抑制作用を検証するため、SP 誘発痒み関連行動に対する作用を指標として評価した。BALB/c 系雄性マウスをあらかじめ観察用ケージに 1 匹ずつ移し、観察環境に慣れさせた後、頸背部皮下に SP を投与 (200  $\mu$ g/mouse) し、投与後観察ケージに戻して、以後 60 分間の痒み関連行動を計測した。各被験薬物は 0.5% CMC-Na 溶液に懸濁し、10 mg/kg の用量で SP 投与 30 分前に経口投与した。搔痒抑制作用の評価は 0.5% CMC-Na 溶液投与群に対する抑制率を指標とし、下記のように算出した。なお、比較例としては搔痒抑制作用を持つとされる抗アレルギー剤 Oxatomide を 3 倍量 (30 mg/kg) 投与した。

【0053】

【数2】

$$\text{抑制率} = \frac{0.5\% \text{CMC-Na溶液群における計測数} - \text{被験薬物群における計測数}}{0.5\% \text{CMC-Na溶液群における計測数}} \times 100$$

【0054】

その結果、表3に示す通り本発明のウラシル誘導体の掻痒抑制作用強度は抗アレルギー剤Oxatomideと同等又はそれ以上であることが判明した。

【0055】

【表3】

被験化合物		抑制率 (%)
Oxatomide	30 mg/kg	39
実施例2	10 mg/kg	71
実施例4	10 mg/kg	35
実施例5	10 mg/kg	53

【0056】

#### 製剤例1：水溶性軟膏剤

常法により次の組成からなる水溶性軟膏剤を作成した。

成 分	軟膏2 g当りの含有量
実施例4の化合物	40 mg
ポリエチレングリコール400	1372 mg
ポリエチレングリコール4000	588 mg

【0057】

#### 製剤例2：内服用錠剤

常法により次の組成からなる内服用錠剤を作成した。

成 分	量 (mg/錠剤)
-----	-----------

実施例5の化合物	100
乳糖	353
カルボキシメチルセルロースカルシウム	30
ヒドロキシプロピルセルロース	7
ステアリン酸マグネシウム	5
結晶性セルロース	5
合計	500 mg

**【 0 0 5 8 】****【発明の効果】**

本発明のウラシル誘導体は、アレルギー性炎症、特にIV型アレルギー性炎症に対して、際立った炎症抑制作用を有し、かつ掻痒抑制作用をも有する。本発明のウラシル誘導体は、IV型アレルギー性炎症を効果的に抑制するので、アレルギー性疾患、特にIV型アレルギー性疾患の治療薬として有用である。また、掻痒も抑制し得るので、抗掻痒薬としても有用である。特にアトピー性皮膚炎の治療薬としては抗炎症及び抗掻痒の両面から有用性が高い。加えて、外用剤として投与した際、皮膚から吸収されるので、例えば、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、乾癬等の皮膚疾患の治療に有用である。また、該ウラシル誘導体は非ステロイド物質であるのでステロイド様の副作用を示さない利点を有する。

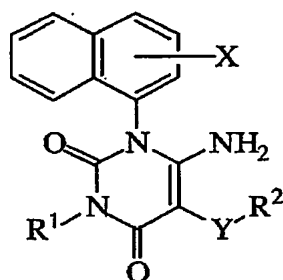
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 種々のアレルギー性疾患、特にIV型アレルギー反応が関与する疾患の治療に有用な新規な化合物及びこれを有効成分とするアレルギー性疾患治療薬を提供すること。

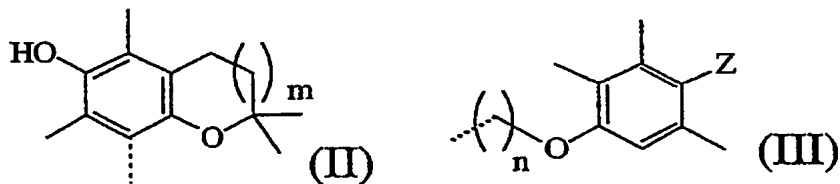
【解決手段】 一般式 (I) :

【化 1】



(式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数2～5のアルコキシカルボニル基、カルボキシル基、テトラゾリル基、ニトロ基及びアミノ基から選ばれる基を示し、YはNHCO、NHCH<sub>2</sub>、CO、CONH及びCH<sub>2</sub>NHから選ばれる基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素数1～4のアルキル基及び炭素数7～10のアラルキル基から選ばれる基を示し、R<sup>2</sup>は一般式(II)又は(III) :

【化 2】



(式中、mは0又は1を示し、nは1～3の整数を示し、ZはOH又はNH<sub>2</sub>を示し、点線は結合位置を示す。)

を示す。但し $R^2$ が一般式(III)を示す場合、YはNHCO又はNHCH<sub>2</sub>を示す。)

で示されるウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩、及び前記ウラシル誘導体又はその薬学的に許容される塩を有効性分とする、特にIV型アレルギー反応が関与するアレルギー性疾患の治療薬。

【選択図】 なし

【書類名】 出願人名義変更届  
【整理番号】 P02-0645  
【提出日】 平成15年 7月10日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【事件の表示】  
    【出願番号】 特願2002-274559  
【承継人】  
    【識別番号】 000183370  
    【氏名又は名称】 住友製薬株式会社  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100091096  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 平木 祐輔  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100118773  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 藤田 節  
【承継人代理人】  
    【識別番号】 100101904  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 島村 直己  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 015244  
    【納付金額】 4,200円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 譲渡証書 1  
    【援用の表示】 平成10年特許願第505043号に係る平成15年3月19日  
付提出の出願人名義変更届に添付の譲渡証書を援用する。



## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-274559
受付番号	50301146386
書類名	出願人名義変更届
担当官	笹川 友子 9482
作成日	平成 15 年 9 月 2 日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【承継人】

【識別番号】	000183370
【住所又は居所】	大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号
【氏名又は名称】	住友製薬株式会社

## 【承継人代理人】

申請人

【識別番号】	100091096
【住所又は居所】	東京都港区虎ノ門 1 丁目 1 7 番 1 号 虎ノ門 5 森ビル 3 階平木国際特許事務所
【氏名又は名称】	平木 祐輔

## 【承継人代理人】

【識別番号】	100118773
【住所又は居所】	東京都港区虎ノ門 1 丁目 1 7 番 1 号 虎ノ門 5 森ビル 3 階 平木国際特許事務所
【氏名又は名称】	藤田 節

## 【承継人代理人】

【識別番号】	100101904
【住所又は居所】	埼玉県さいたま市大宮区桜木町 2 丁目 3 2 7 番地
【氏名又は名称】	島村 直己

特願 2 0 0 2 - 2 7 4 5 5 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 2 3 1 1 0 9 ]

- |          |                       |
|----------|-----------------------|
| 1. 変更年月日 | 1 9 9 2 年 1 2 月 2 8 日 |
| [変更理由]   | 名称変更                  |
| 住 所      | 東京都港区虎ノ門二丁目 1 0 番 1 号 |
| 氏 名      | 株式会社日鉱共石              |
|          |                       |
| 2. 変更年月日 | 1 9 9 3 年 1 2 月   8 日 |
| [変更理由]   | 名称変更                  |
| 住 所      | 東京都港区虎ノ門二丁目 1 0 番 1 号 |
| 氏 名      | 株式会社 ジャパンエナジー         |

特願 2002-274559

出願人履歴情報

識別番号

[000183370]

1. 変更年月日

1990年 8月 9日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号

氏 名

住友製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKewed/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**